

# Yaşlanma ve Sirkadiyen Ritmin Moleküler Mekanizmaları

## Molecular Mechanisms of Aging and Circadian Rhythms

 Hilal FINDIK KIYAN<sup>a</sup>,  
 Toros KIYAN<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Moleküler Tıp ABD,  
İstanbul Üniversitesi  
Aziz Sançar Deneysel Tıp Araştırma  
Enstitüsü,  
İstanbul, TÜRKİYE  
<sup>b</sup>Tıbbi Biyokimya Kliniği,  
Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi  
Mengücek Gazi Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi,  
Erzincan, TÜRKİYE

Received: 05 Nov 2018

Received in revised form: 17 Jan 2019

Accepted: 18 Jan 2019

Available online: 04 Feb 2019

Correspondence:

Toros KIYAN  
Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi  
Mengücek Gazi Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi,  
Tıbbi Biyokimya Kliniği, Erzincan,  
TÜRKİYE/TURKEY  
drtoroskiyan@hotmail.com

**ÖZET** Organizmalar 24 saatlik gündüz-gece döngüsüne adapte olmuşlardır. Bu sirkadiyen ritimler, fizyolojik ve metabolik süreçleri kontrol eden içsel bir hücre mekanizma tarafından üretilmişlerdir. Bilindiği üzere, yaşlanma sürecinde sirkadiyen sistem zayıflamakta ve biyolojik değişimler yavaşlamaktadır. Sirkadiyen genlerin genetik olarak değişimi ve moleküler saatin bozulması yaşlanma süreciyle ilişkilidir. Ayrıca çevresel koşullar da (Örneğin; kalori kısıtlaması) yaşlanma sürecine etki eden önemli faktörlerdendir. Besinsel sensörleri içeren hücre içi yollar, yaşlanma sürecini kontrol eden hücre ve epigenetik mekanizmaları etkilemektedirler. Yapılan çalışmalarla bu yolların hem yaşlanma sürecinin düzenlenmesinde hem de moleküler saatin kontrolünde görev aldığı gösterilmiştir. Bu nedenle, sirkadiyen saatin ve besin algılama yollarının kontrolüne yönelik terapötik stratejiler, yaşlanma sürecindeki olumsuz etkileri azaltarak, bu sürecin daha verimli olmasını sağlayacak gibi görünmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Sirkadiyen ritim; yaşlanma; epigenetik

**ABSTRACT** Organizations have been adapting to the 24-hour day/night cycle. These circadian rhythms are produced by an internal cellular mechanism that controls physiological and metabolic processes. In the aging process the circadian system is weakening and biological changes are slowing down. The genetic change of circadian genes and the deterioration of the molecular clock are related to the aging process. In addition, environmental conditions (eg; calorie restriction) are important factors affecting the aging process. Intracellular pathways involving nutritional sensors influence cellular and epigenetic mechanisms that control the aging process. Studies have shown that these pathways are involved in both the modulation of the aging process and the control of the molecular clock. Therapeutic strategies focused at controlling the circadian clock and the nutrient sensing pathways might beneficially influence the negative effects of aging and make more efficient this process.

**Keywords:** Circadian rhythm; aging; epigenetics

**E**vrim boyunca tüm yaşam formları 24 saatlik gündüz-gece döngüsüne adapte olmuşlardır. Organizmalar, gündüz ve gece döngülerine bağlı olan ortamlarında düzenli değişikliklerle karşı karşıya kalmaktadırlar. Bu döngüsel günlük değişikliklere uyum sağlamak için, organizmalar kendi davranışlarını ve fizyolojilerini proaktif olarak düzenleyen bir iç zamanlama sistemine sahiplerdir. Bu sistem, vücudun hemen her hücresinde bulunabilen biyolojik saatlerden oluşmaktadır. Bu saatler, gen ekspresyonunun ve fonksiyonunun transkripsiyonel, post-transkripsiyonel ve post-translasyonel modülasyonunu içeren regülatör mekanizmalarla, davranış ve fizyolojide ritmik değişiklikler meydana getirmektedirler.<sup>1,2</sup>

Biyolojik saatlerin belirli özellikleri vardır:

- Yaklaşık 24 saatlik periyodik ritimler gerçekleştirirler ve bu nedenle “sirkadiyen” saat olarak adlandırılırlar (Latince’de=“circa” yaklaşık, “diem” bir gün).

- Sirkadiyen saatler endojendirler ve kendi kendini idame ettirirler.

- Sabit şartlarda bile devam eden ritimlere yol açarlar. Bununla birlikte, çevreleriyle senkronize olmak için çevresel işaretlerle (Örneğin; ışık) “sürüklenebilir” veya “sıfırlanabilir”dirler. Yani çevreden aldığı ışık, beslenme gibi bazı sinyalleri ritimlerin düzenlenmesinde işaret olarak kullanmakta ve ritmini oluşturmaktadırlar. Kronobiyolojide bu işaretlere “Zeitgeber” denir (Almanca’da: Zeit=zaman, Geber=verici, zaman veren, ritim verici). Saatin bu özelliği, “jet-lag” sırasında belirgin hâle gelir ve bu durum, yeni çevresel ışık koşullarına kolayca uyum sağlayan uyku/uyanma döngüsünün geçici olarak bozulmasına neden olmaktadır.<sup>3</sup>

Bu çalışmada, sirkadiyen kontrolün moleküler mekanizması ve sirkadiyen ritmi yaşlanma sürecine bağlayan epigenetik mekanizmalarına genel bir bakış sağlamaktadır.

## MOLEKÜLER SAAT

Merkezi saat, hipotalamusun suprachiasmatic çekirdeğinde [suprachiasmatic nucleus (SCN)] lokalize olup, günlük olarak retinohipotalamik yolla ışık uyarımı ile senkronize edilmektedir. Üstelik, nonfotik uyarılar da saati etkileyebilmektedir. Örneğin; beslenme zamanı ve beslenme kompozisyonunu içeren besinsel girdiler). SCN’ye ek olarak; merkezi saat, hipotalamus ve hipokampus içindeki nükleusları içeren diğer beyin bölgelerinde de lokalizedir.<sup>4-6</sup>

Sirkadiyen saat ritimlerinin altında yatan moleküler mekanizmalar incelendiğinde, sirkadiyen saat genlerinin türler arasında korunmuş olmadıkları görülmektedir. Ancak, tüm organizmalarda sirkadiyen ritimlerle ilgili ortak bir ilke vardır: Sirkadiyen ritimler yaklaşık 24 saat süren bir transkripsiyonel-translasyonel feed-back döngüsünden meydana gelmektedirler.<sup>7,8</sup>

## SİRKADİYEN TRANSKRİPSİYONEL FEED-BACK DÖNGÜSÜ

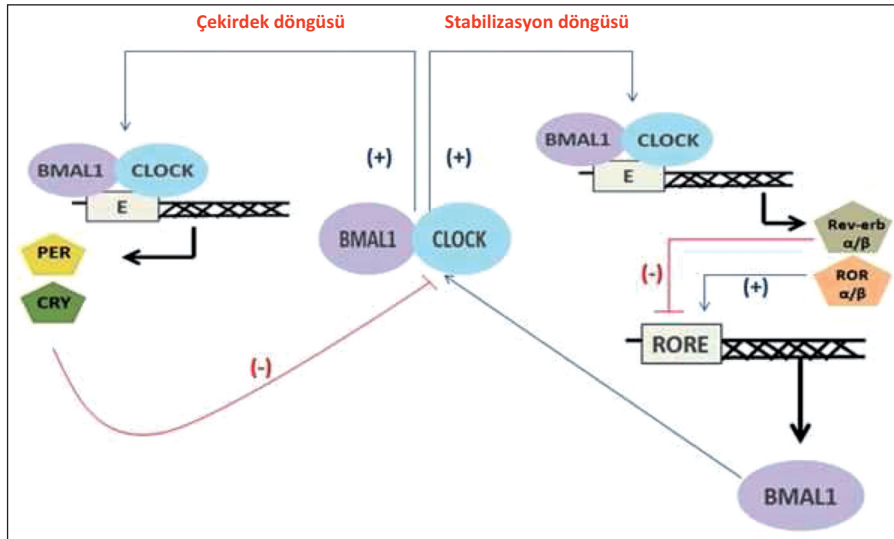
Omurgalılarda sirkadiyen transkripsiyonel düzenlemede yer alan birbirine bağlı iki feed-back döngüsü bulunmaktadır. Bunlar; çekirdek döngüsü ve stabilizasyon döngüsüdür.<sup>9</sup>

**1- Çekirdek döngüsü:** Sirkadiyen saatin “pozitif” faktörlerinin “Circadian Locomotor Output Cycles Kaput (CLOCK)” ve “Brain and Muscle Arnt-Like protein (BMAL1)” heterodimeri, saat kontrollü genlerin [clock-controlled genes (CCG)] transkripsiyonunu aktive etmek için E kutularındaki enhansır elemanlara bağlanmışlardır. Aktivasyon ayrıca CBP/p300 (CREB bağlayıcı protein), TRAP150 (Tiroid hormon reseptörü ilişkili protein) ve SRC-2 (steroid reseptör koaktivatörü) gibi çeşitli koaktivatörlerle kolaylaştırılmaktadır.<sup>10-12</sup>

Transkripsiyonu gerçekleştiren bu CCG’ler arasında, kendi ekspresyonlarının inhibitörleri olarak hareket eden, “negatif” faktörler olan kriptokrom [cryptochrome (Cry)] ve Period (Per) bulunmaktadır. Sitoplazmaya geçen PER ve CRY proteinlerinin translasyonu ve dimerizasyonundan sonra, PER/CRY kompleksi, CLOCK/BMAL1 kompleksinin transkripsiyonel aktivitesini inhibe etmek için nükleusa geçmektedir. Aynı zamanda kendi transkripsiyonlarını da baskılamaktadırlar. Sonuç olarak, Per ve Cry transkriptleri azalmakta ve daha az PER ve CRY proteinleri sentezlenmektedir. Bu azalmayla, CLOCK/BMAL1 kompleksinin inhibisyonu ortadan kaldırılarak yeni bir transkripsiyon döngüsü başlatılmaktadır (Şekil 1).<sup>13</sup>

**2- Stabilizasyon döngüsü:** Bu döngü, sirkadiyen saat aritmisine yol açabileceğinden, sirkadiyen saatin ayrılmaz bir parçası olarak görülmektedir. Döngüde Bmal1 ekspresyonu iki tip nükleer reseptör (ROR ve REV-ERB) tarafından düzenlenmektedir.<sup>14,15</sup>

ROR izoformları (ROR $\alpha$ , ROR $\beta$ ), Bmal1 ve Clock’u transkripsiyonel olarak etkinleştirmek için PGC-1 $\alpha$  (Peroksizom proliferatüyle aktive olmuş gama reseptörü koaktivatörü 1 $\alpha$ ) ile birlikte çalışmaktadırlar. REV-ERB izoformları (REV-ERB $\alpha$ , REV-ERB $\beta$ ), müşterek DNA bağlama bölgeleri (RORE) için ROR ile konsantrasyon bağımlı reka-



ŞEKİL 1: Sirkadiyen saatin moleküler mekanizması. Sirkadiyen transkripsiyonel feed-back döngüleri çekirdek ve stabilizasyon olmak üzere ikiye ayrılır.<sup>9</sup>

bet etmekte ve Bmal1 ve Clock represörü olarak çalışmaktadırlar.<sup>15-17</sup> Bu baskılama işlemi, NCoR1-HDAC3 korepresör kompleksi de görev almaktadır (Şekil 2A).<sup>18</sup>

CCG transkripsiyonları, siklik adenosin monofosfat duyarlı eleman bağlanma proteini (CREB), ısı şok faktörü 1 [heat shock factor 1 (HSF1)], glukokortikoid reseptörü (GR) gibi transkripsiyon faktörleri tarafından da düzenlenmektedir. Bu transkripsiyon faktörleri ilgili düzenleyici elemanlarına (CRE, HSE, HRE, GRE) bağlanarak CCG'lerin transkripsiyonunu gerçekleştirmektedirler (Şekil 2B).<sup>19,20</sup>

Son yapılan çalışmalarda, sirkadiyen ritmi düzenlemede görevli olan ek bir yolağın (oksijen bağımlı yolak) varlığı tespit edilmiştir. Hipoksiyle indüklenen faktör 1 alfa [hypoxia-inducible factor-1-alpha (HIF1α)]nın bir CCG olduğu bildirilmiştir (Şekil 3).

Adamovich ve ark.nın yaptığı çalışmada, canlı hayvanlarda sürekli olarak oksijen seviyeleri ölçülmüş ve doku oksijenasyonunda günlük ritimler tespit edilmiştir. Fizyolojik aralıktaki oksijen döngülerinin, HIF1α'ya bağımlı bir şekilde hücrel saatleri senkronize etmek için yeterli olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca, birkaç saat geninin, HIF1α yoluyla oksijen seviyelerindeki değişikliklere yanıt verdiği tespit edilmiştir. Bu çalışmayla,

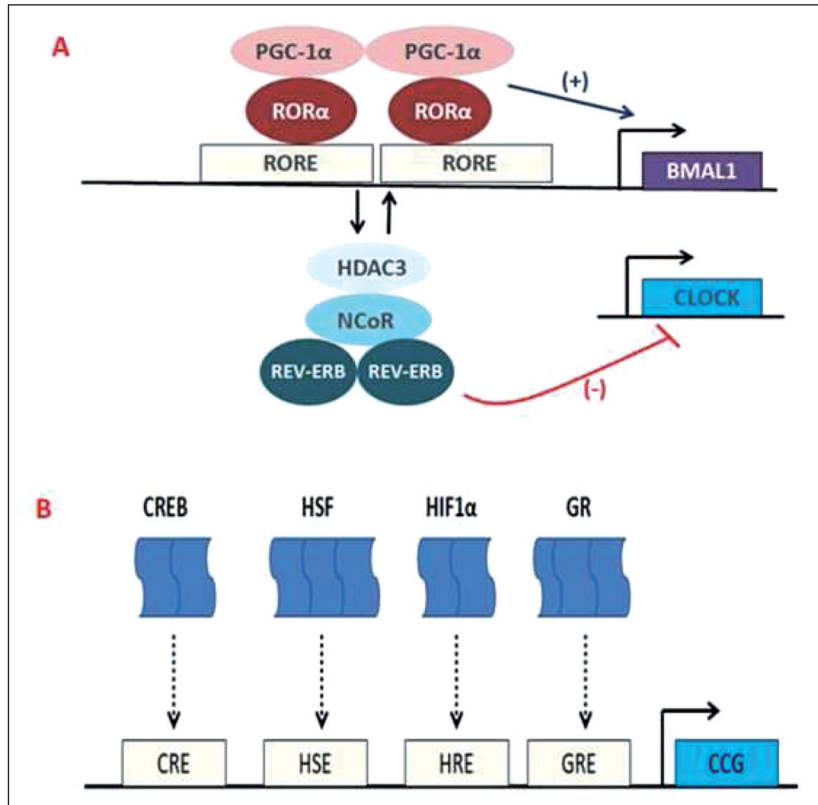
HIF1α aktivasyonu aracılı oksijenin, sirkadiyen saatler için 'sıfırlama işareti' olduğu ve jet-lag için terapi olarak oksijen modülasyonunun önerilebileceği sonucuna varmışlardır.<sup>22</sup>

#### SİRKADİYEN TRANSLASYONAL FEED-BACK DÖNGÜSÜ

Hem çekirdek hem de stabilizasyon döngüleri, post-translasyonel modifikasyonlarla çok yönlü olarak modüle edilmektedirler [Örneğin; protein ubiquitinasyonu, fosforilasyon/defosforilasyon, asetilasyon/deasetilasyon, poli ADP-ribozilasyon ve O-bağlı N asetil glukozamin oluşumu (O-GlcNAc) gibi].<sup>24</sup>

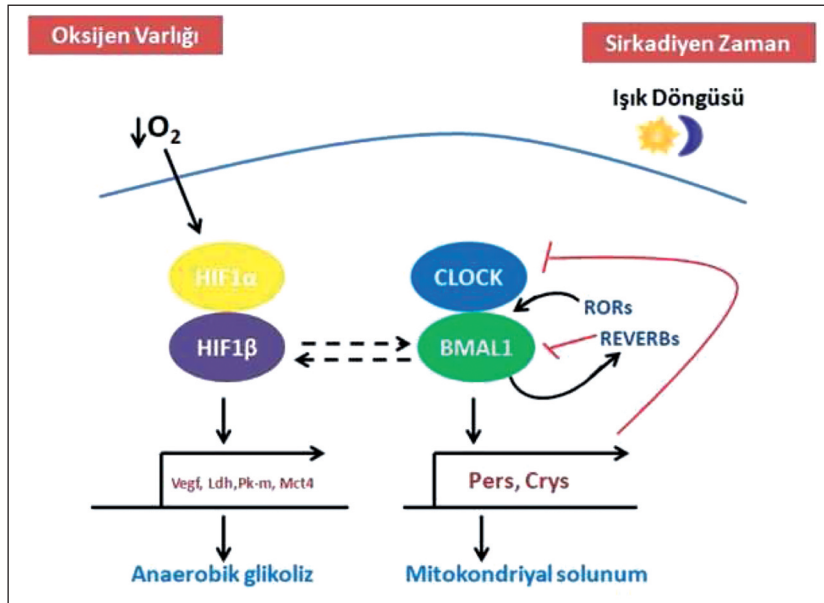
Bu değişiklikler, sirkadiyen ve metabolik döngüleri zamanında bağlayan belirgin bir temel olduğunu göstermektedir. Yeni post-translasyon modifikasyonları tanımlamak, merkezi ve periferik dokulardaki değişiklikleri sınıflandırmak, sirkadiyen fizyolojiyi anlamak için büyük bir değere sahip olacak gibi görünmektedir.<sup>25</sup>

Ayrıca; Sirtuins, adenosin monofosfatla aktive olan protein kinaz [adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK)] ve raomisininin memeli hedefi [mammalian target of rapamycin (mTOR)] gibi enerji sensörleri, sirkadiyen bileşenlerin de post-translasyonel modifikasyonu yoluyla sirkadiyen düzenlemeye katılmaktadırlar (Şekil 4).<sup>25</sup>



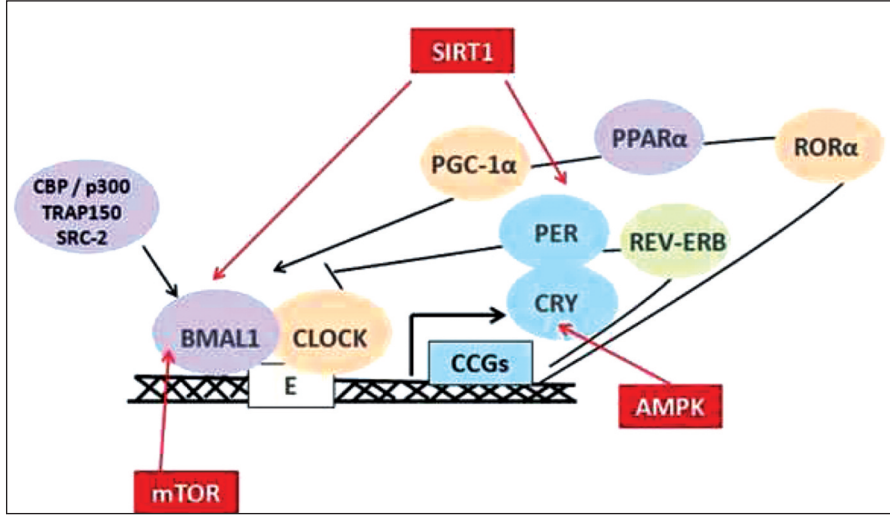
**ŞEKİL 2:** Sirkadiyen transkripsiyonel düzenleme. A) RORE ve REV-ERB tarafından BMAL1 ve CLOCK transkripsiyonu regülasyonu. B) CREB, HSF, HIF1α, GR tarafından CCG regülasyonu.<sup>21</sup>

cAMP duyarlı eleman bağlanma proteini; HSF1: Isı şok faktörü 1; HIF1α: Hipoksiyle-indüklenen faktör 1α; GR: Glukokortikoid reseptörü; CCG: Saat kontrollü gen.



**ŞEKİL 3:** Oksijen metabolizmasında, moleküler saat ve HIF proteinleri arasındaki etkileşim. HIF proteinleri, HIF1α ve HIF1β'den oluşan heterodimerler olarak bulunur. HIF1α/β heterodimerinin stabilizasyonu, anaerobik glikolizde yer alan gen transkripsiyonlarını aktive eder. Egzersiz sırasında O<sub>2</sub> seviyelerinin azalması durumunda (hipoksi), sirkadiyen saat-HIF etkileşimleri, iskelet kası anaerobik glikolizini ve kas sirkadiyen fonksiyonunu karşılıklı olarak düzenler.<sup>23</sup>

HIF: Hipoksiye indüklenen faktör 1 alfa.



ŞEKİL 4: Sirtuins, adenosin monofosfatla aktive olan protein kinaz ve rapamisin memeli hedefi gibi enerji sensörleriyle post-translasyonel sirkadiyen düzenleme.<sup>25</sup>

## SİRKADİYEN RİTİM VE YAŞLANMAYLA İLİŞKİSİ

İlerleyen yaşla birlikte vücudumuzdaki biyolojik değişimler yavaşlamaktadır. Bu yavaşlama sonucu yaşa bağlı hastalıklar ortaya çıkmaktadır. Yaşlanmanın kanser, diyabet, kardiyovasküler bozukluklar ve nörodejeneratif hastalıklar gibi bazı insan patolojilerinde önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.<sup>26</sup>

Yaşlanma genellikle sirkadiyen sistemin zayıflaması ile ilişkili bir süreçtir. Bu yüzden yaşlı bireylerin geceleri uyumakta zorluk çektikleri ve sabahın erken saatlerinde uyandıkları herkes tarafından bilinmektedir.<sup>27</sup>

İlerleyen yaşla birlikte sirkadiyen ritimlerin zayıflaması, ilk kez 1950'li yıllarda Franz Halberg tarafından yapılan bir çalışmayla gösterilmiştir. Bu çalışmada, farelerde yaşla birlikte sirkadiyen amplitüdün azaldığı gösterilmiştir.<sup>28</sup>

Daha sonra yapılan bir çalışmada ise Sprague-Dawley ve SHR-SP (The stroke-prone spontaneously hypertensive rat, inme eğilimli hipertansif fareler) sıçanlarında ilerleyen yaşla birlikte sirkadiyen amplitüdünde bir azalma olduğu tespit edilmiştir.<sup>29</sup>

Klinik olarak yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Sağlıklı erkeklerde ve kadınlarda yapılan bir çalışmada, yaşa bağlı olarak

üriner katekolaminlerin azalmış sirkadiyen amplitüdü tespit edilmiştir.<sup>30</sup>

Üç farklı yaş grubunda sağlıklı kadınlarla yapılan bir çalışmada, dolaşımdaki dehidroepiandrosteron, kortizol, prolaktin ve aldosteron gibi çeşitli hormonların sirkadiyen amplitüdünün yaşla birlikte azaldığı tespit edilmiştir.<sup>31</sup>

Başka bir çalışmada, plazma renin aktivitesinin genç kadınlara kıyasla yaşlı kadınlarda daha az olduğu tespit edilmiştir. Serum aldosteronunun sirkadiyen amplitüdü de 70-78 yaşındaki kadınlarda azalmış olarak tespit edilmiştir; ancak 60-69 yaşlarında kadınlarda bu azalma tespit edilmemiştir.<sup>32</sup>

Yapılan çalışmalarla hormonların çoğunun, yaşamsal sinyallerin ve diğer fizyolojik değişkenlerin sirkadiyen ve diğer ritimlerinin amplitüd grafiklerinin yaşlanma çalışmalarında yardımcı referans değerler olarak kullanılabilirdiği ve sirkadiyen periyodun 24 saatten sapma olasılığının yaşlılarda daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.<sup>33</sup>

## SİRKADİYEN RİTMİ YAŞLANMA SÜRECİNE BAĞLAYAN EPIGENETİK MEKANİZMALAR

### Kalori Kısıtlaması ve Besinsel Sensörler

Çevrenin yaşlanma sürecine etkisi, epigenetik bir bileşenin varlığını göstermektedir.<sup>34</sup> Bu epigenetik bileşenlerden en güçlüsü **kalori kısıtlamasıdır**. Bugüne kadar yapılmış olan araştırmalarda, yaşamı sü-

rekli ve tekrarlanabilir şekilde uzatabilen en önemli girişimin hayvan deneyleriyle gösterilen kalori kısıtlaması olduğu gösterilmiştir.<sup>35</sup>

1930'lu yıllarda yapılan çalışmalarla, kalori kısıtlaması sonucu laboratuvar sıçanlarının sadece daha uzun süre yaşamakla kalmayıp, aynı zamanda daha az yaşa bağlı hastalıklara sahip oldukları bildirilmiştir.<sup>36</sup>

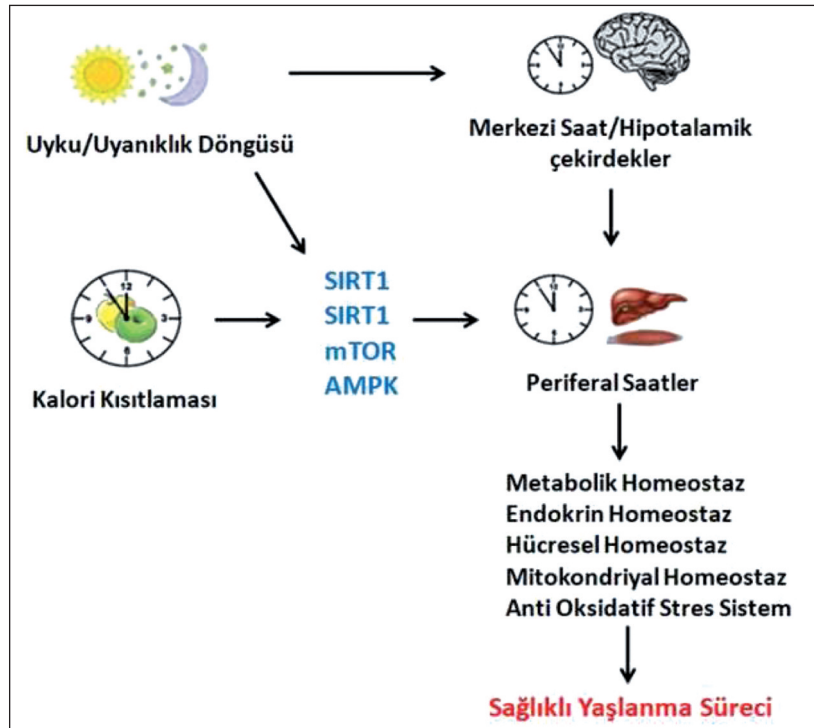
*Halberg*, yaptığı deneylerle, farelerde kalori kısıtlamasının dolaşımdaki eozinofil sayılarını düşürdüğünü ve sirkadiyen ritimlerini artırdığını göstermiştir.<sup>37</sup>

Kalori kısıtlaması sırasında yaşlanmayı geciktiren besin/metabolik sensör sistemi, aynı zamanda merkezi saati de modüle etmektedir.<sup>38,39</sup> Günümüzde yapılan moleküler düzeydeki çalışmaların büyük çoğunluğu, sirkadiyen ritim ve besin algılama yolları arasında karşılıklı bir ilişki olduğunu göstermektedirler (Tablo 1).<sup>40</sup>

Besinsel sensörler, sirkadiyen saat ve yaşlanma sürecini modüle eden çevresel koşulları algılayabilmektedirler. Beyinde ve periferik dokularda lokalize olmuş besin sensörleri sağlıklı ortamı (yeterli uyku süresi ve kalori kısıtlaması) algılamakta ve bu

**TABLO 1:** Sirkadiyen ritmi yaşlanma sürecine bağlayan besinsel sensörler.<sup>41</sup>

Protein	Sirkadiyen fonksiyonu	Yaşlanma fenotipi
<b>SIRT</b>	Sirkadiyen saati BMAL1 ve PER2 deasetilasyon ile düzenler Genç farelerde BMAL1 ve CLOCK'u SCN'de aktive eder	Genç farelerde mitokondriyal fonksiyonu NAD <sup>+</sup> seviyeleri aracılığıyla modüle eder
<b>SIRT3</b>	Oksidatif enzimlerin asetilasyonu ve aktivasyonunda mitokondrinin sirkadiyen aktivitesini ritimlerle modüle eder	Kök hücrelerde, anti-oksidatif savunma sistemini aktive eden mitokondriyada yaşlanma-oksidatif stresin etkisini ortadan kaldırır
<b>mTOR</b>	4E-BP1 aracılığıyla sirkadiyen genlerde transkripsiyon kontrolünü ritmik olarak modüle eder	mTOR inhibisyonu farelerde ömrü uzatır
<b>AMPK</b>	CRY1'in fosforilasyonu ve stabilizasyonu farelerde sirkadiyen ritmi değiştirir	Düşük ATP seviyeleri altında aktive edilir, mTOR'u inhibe eder ve farmakolojik aktivasyonu ömrü uzatır.



**ŞEKİL 5:** Sirkadiyen ritmi yaşlanma sürecine bağlayan epigenetik mekanizmalar. Kalori kısıtlaması besin sensörlerini modüle eder. Bunlar da sırasıyla sirkadiyen saatleri senkronize eder. Sonuç olarak, anti-aging mekanizmalar aktive olur ve sağlıklı yaşlanma süreci oluşur.<sup>41</sup>

sayede modüle edilmektedirler. Modüle edilen bu sensörler de sırasıyla sirkadiyen saatleri senkronize etmektedirler. Sonuç olarak, anti-aging mekanizmaların aktivasyonu, sağlıklı yaşlanmayı teşvik eden farklı seviyelerdeki homeostazi düzenlenmektedir. Dolayısıyla, farklı fizyolojik koşullar yaşlanma sürecini yavaşlatabilir veya hızlandırabilirler (Şekil 5).<sup>41</sup>

## SIRT1

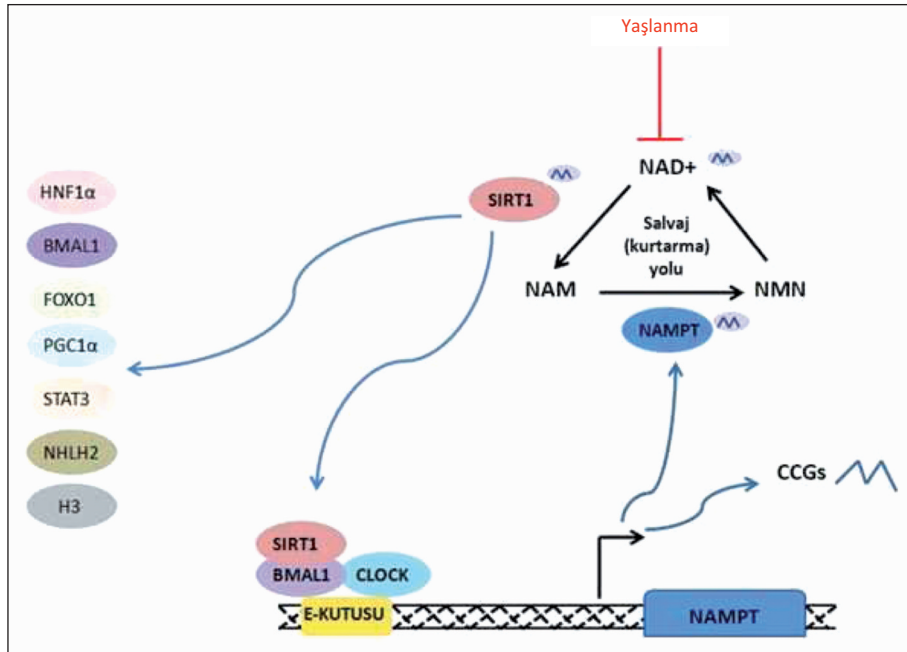
SIRT1, promotor bölgelerinde histon H3K9/K14'ün deasetilasyonu yoluyla sirkadiyan gen transkripsiyonlarının düzenlenmesinde yer alan bir nikotinamid adenin dinükleotid (NAD)+bağımlı deasetilazdır.<sup>42</sup> Ritmik sirkadiyen gen transkripsiyonlarını kolaylaştırmak için, BMAL1 asetilasyonunda histon asetiltransferaz (HAT) olarak çalıştığı ileri sürülmüştür.<sup>43</sup>

SIRT1'in, hem fibroblast kültüründe hem de karaciğerde BMAL1 asetilasyonunu dengelediği görülmüştür.<sup>42</sup> Ayrıca, SIRT1 PER2'yi deasetile etmektedir. Böylece PER2 stabilitesini düzenlemekte ve sirkadiyen feed-back inhibisyonunu ayarlamaktadır.<sup>44</sup>

SIRT1'in sirkadiyen tarzda salındığı ve NAD+seviyesinin yaşlanma ile azaldığı bilinmektedir.<sup>45</sup> Özellikle, SIRT1'in kofaktörü olan NAD+sentezi, bir sirkadiyan ekspresyon modeli göstermektedir. NAD+kurtarma (salvaj) yolu için hız sınırlayıcı enzim olan nikotinamid fosforibosiltransferaz, E-kutusu transkripsiyonal kontrolü altında ritmik olarak ifade edilen bir proteindir (Şekil 6).<sup>46,47</sup>

Ayrıca, SIRT1'in nöronal gelişim, bellek oluşumu ve nörodejeneratif hastalıkları önleme gibi birçok hayati rolleri olduğu gösterilmiştir.<sup>48</sup> SIRT1'in Alzheimer hastalığı, amiotrofik lateral skleroz ve aksonal dejenerasyona karşı koruma sağladığı bildirilmiştir. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada; beyinde, özellikle hipotalamik nükleus, dorsomediyal hipotalamus (DMH) ve lateral hipotalamusta, SIRT1'i aşırı eksprese eden farelerin, yaşam süresinde ve iskelet kasındaki mitokondriyal fonksiyonunda artış olduğu ve ayrıca uyku kalitesinde de iyileşme olduğu gösterilmiştir.<sup>49</sup>

SIRT1, periferel dokularda glukoz ve lipid metabolizmasını kontrol etmek için ventromediyal hipotalamus (VMH) ve arkuat nükleusun (ARC)



**ŞEKİL 6:** NAD+ kurtarma yolu ve sirkadiyen saatle kontrolü. NAD + biyosentezi, bir sirkadian ekspresyon modeli gösterir. *Nampt* geni, promotorunda E-boxlar içerir ve CLOCK: BMAL1 dimeri tarafından doğrudan transkripsiyonal olarak kontrol edilir. NAD+'nın değişen (artan/azalan) seviyeleri, SIRT1 aktivitesini modüle eder. Yaşlanma sırasında NAD+ seviyeleri azalır ve saat kontrollü genlerin (saat kontrollü genler) sirkadiyen ritimlerini değiştirebilir.<sup>41</sup>

NAD: Nikotinamid adenin dinükleotid.

nöronlarında gereklidir.<sup>50,51</sup> Metabolik düzenlemelerde hipotalamusun kritik işlevi olması nedeni ile, farklı hipotalamik çekirdeklerde yürütülen pek çok SIRT1 ilişkili çalışmalar bulunmaktadır. Örneğin; obeziteyi önleme amaçlı çalışan sistemik glukoz homeostazını belli bir düzeyde tutmak için, SIRT1 aktivitelerinin, ARC'deki POMC nöronu ve VMH'deki SF1 nöronu için önemli olduğu bildirilmiştir.<sup>50,51</sup>

SCN'de SIRT1, sirkadiyen genlerin moleküler salınımını destekleyerek, yaş-ilişkili sirkadiyen fenotipleri önlemektedir.<sup>52</sup> İlginç bir şekilde SIRT1, nükleer-mitokondriyal iletişimi modüle ederek mitokondriyal anti-aging fonksiyonuna da katılmaktadır. Yaşlanma sırasında NAD<sup>+</sup> seviyelerindeki azalmanın SIRT1 aktivitesini ve dolayısıyla nükleer kodlanmış mitokondriyal genlerin kontrolünü etkilediği görülmektedir. Bu nedenle, NAD<sup>+</sup>'daki azalmış seviyeler, sirtuinlerin aktivitesini inhibe ederek mitokondriyal homeostazını olumsuz etkileyebilmektedir (Şekil 7).<sup>47</sup>

### SIRT3

Sirkadiyen saati yaşlanma sürecine bağlayan diğer bir özellik, mitokondriyadaki enerji metabolizmasının kontrolüdür. Sirkadiyen asetiloma incelendi-

ğinde, sirkadiyen-kontrollü asetillenmenin büyük çoğunluğunun mitokondriyal proteinlerle ilişkili olduğu ortaya çıkarılmıştır.<sup>53</sup>

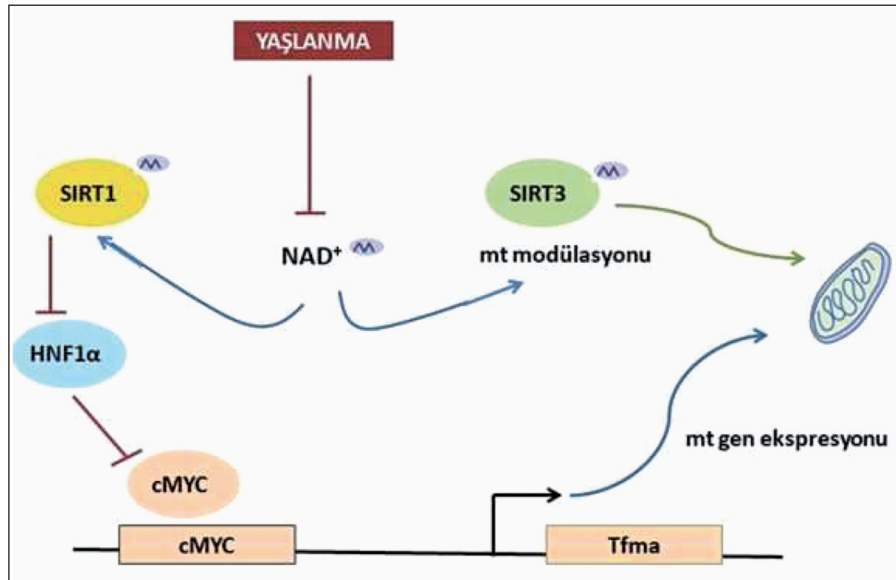
Mitokondriyal proteinleri hedef alan bir sirtuin olan SIRT3'ün sirkadiyen kontrolüne dâhil olması bu bulguyu desteklemektedir. SIRT3'ün oksidatif enzimlerin asetilasyonu ve aktivitesinde ve karaciğer mitokondrilerindeki solunumda ritimler meydana getirdiği görülmektedir. Ancak, bu mekanizmanın yaşlanma sürecinden etkilenip etkilenmediği hâlâ belirsizliğini korumaktadır.<sup>54</sup>

Bununla birlikte, SIRT3, hematopoietik kök hücrelerde mitokondriyal anti-oksidatif stresi düzenlemektedir ve oksidatif stres veya yaşlanma sürecinde mitokondriyal homeostazı sürdürmek için gereklidir.<sup>55</sup>

Ayrıca, kritik oksidatif stres koşullarında hücrelerin sirkadiyen saati sıfırlayarak, BMAL1, HSF1 ve kazein kinaz II aracılı antioksidan yolları aktive ederek yanıt verdiği gözlemlenmiştir.<sup>56</sup>

### mTOR

mTOR, katabolik ve anabolik yolları dengelemek için besin, stres, büyüme ve enerji durumu girdilerini hücrel metabolik kaynaklar ile bütünleştiren



**ŞEKİL 7:** Yaşlanma sürecinde mitokondriyal homeostaz ve sirtuin aktivitesi. Yaşlanma sırasında nikotinamid adenin dinükleotid + sentezi azalır ve sonuç olarak sirtuin aktivitesi bozulur. SIRT1 aktivitesinin indirgenmesi; mitokondriyal genlerin ifadesini düzenleyen Tfma'nın transkripsiyonunu aktive etmek için gerekli olan transkripsiyon faktörü cMYC'yi inhibe eden HNF1α'nın aktivasyonunu uyandırır. SIRT3 aktivitesinin azaltılması, mitokondriyal proteinlerin işlevini değiştirir.<sup>41</sup>



bir kinazdır. mTOR çeşitli proteinlere bağlanarak, mTORC1 (mTOR kompleks 1) ve mTORC2 (mTOR kompleks 2) komplekslerini oluşturmaktadır.<sup>57</sup>

mTOR, çok sayıda efektör protein aracılı sirkadiyen kontrolde görev almaktadır. Örneğin; mTOR aktivasyonunun önemli bir transkripsiyonel regülatörü olan ribozomal S6 protein kinaz 1, BMAL1'i ritmik olarak fosforile edebilmektedir.<sup>58</sup>

Yapılan çalışmalarla, BMAL1 eksikliğinin hem hücre kültüründe hem de in vivo olarak mTORC1'in yükselmiş aktivitesine neden olduğu gösterilmiştir. mTORC1 inhibitörü Rapatar'ın in vivo uygulaması, Bmal1 null farelerin ömrünü %50 artırmıştır. Bu sonuçlar, BMAL1 ve mTOR arasında karmaşık, çift yönlü düzenlemeler olabileceğini ileri sürmektedir.<sup>59</sup>

SCN'de fotik sinyal mTOR sinyalini aktive etmekte ve 4E-BP1'i baskılayarak VIP'nin transkripsiyonunu desteklemektedir. Buna göre, 4E-BP1 eksikliği olan farelerin, sabit ışık aracılı sirkadiyen bozulmaya karşı daha dirençli olduğu gözlemlenmiştir.<sup>60</sup>

## AMPK

AMPK, düşük enerji durumunu algılamak için önemlidir ve PER/CRY aracılı sirkadiyen feedback represyonunu kaldırmaya yardımcı olmaktadır. AMPK, PER'nin sonraki fosforilasyonu için kazein kinaz I epsilon fosforile ve aktive etmekte, dolayısıyla PER degradasyonunu desteklemektedir.<sup>61</sup>

Benzer bir şekilde, AMPK CRY'yi doğrudan fosforile etmekte ve CRY degradasyonunu kolaylaştırmaktadır. Yapılan bir çalışmada, AMPK'nın fare karaciğerlerinde CRY1 stabilitesini düzenlediği gösterilmiştir.<sup>62</sup>

AMPK, enerji dengesi ve metabolizma kontrolü için birçok hipotalamik çekirdekte (ARC, VMH ve DMH) çalışılmıştır. Ancak, SCN'de mer-

kezi sirkadiyen düzenlemedeki rolü hâlâ belirsizliğini korumaktadır.<sup>63</sup>

## SONUÇ

Son yıllarda yapılan çalışmalar, yaşlanma sürecinin arkasındaki anahtar moleküler mekanizmaları tanımlamaya imkân sağlamaktadır. Bu sayede, yaşlanma sürecindeki genetik faktörler aydınlatılarak, yaşlanma sürecinin moleküler mekanizmaları belirlenebilmiştir. Ancak, yaşlanma sürecinde genetik faktörler kadar çevresel faktörler de önemli derecede etkilidirler ve bu durum araştırmacıların epigenetiğe yönelmelerini zorunlu hâle getirmiştir. Çevresel faktörlerden kalori kısıtlaması, en çok çalışılan parametredir. Ayrıca, son zamanlarda yapılan çalışmalarda elde edilen veriler, besin algılama yolları ve burada görevli besinsel sensörler ile yaşlanma sürecini modüle eden sirkadiyen saat arasında açık bir bağlantı olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla kronoterapiyle bu yolları hedef alan girişimler, şu anki veriler ışığında yaşlanma sürecindeki olumsuz etkileri azaltarak sağlıklı yaşlanmayı sağlayacak gibi görünmektedir.

### Finansal Kaynak

*Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.*

### Çıkar Çatışması

*Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.*

### Yazar Katkıları

*Bu çalışma hazırlanırken tüm yazarlar eşit katkı sağlamıştır.*

## KAYNAKLAR

1. Atger F, Mauvoisin D, Weger B, Gobet C, Gachon F. Regulation of mammalian physiology by interconnected circadian and feeding rhythms. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:8-42. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
2. Lim C, Allada R. Emerging roles for post-transcriptional regulation in circadian clocks. *Nat Neurosci*. 2013;16(11):1544-50. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
3. Foster RG, Peirson SN, Wulff K, Winnebeck E, Vetter C, Roenneberg T. Sleep and circadian rhythm disruption in social jetlag and mental illness. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2013;119:325-46. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
4. Damiola F, Le Minh N, Preitner N, Kornmann B, Fleury-Olela F, Schibler U. Restricted feeding uncouples circadian oscillators in peripheral tissues from the central pacemaker in the suprachiasmatic nucleus. *Genes Dev*. 2000;14(23):2950-61. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
5. Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature*. 2005;437(7063):1257-63. [[Crossref](#)]
6. Hatori M, Vollmers C, Zarrinpar A, DiTacchio L, Bushong EA, Gill S, et al. Time-restricted feeding without reducing caloric intake prevents metabolic diseases in mice fed a high-fat diet. *Cell Metab*. 2012;15(6):848-60. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
7. Bell-Pedersen D, Cassone VM, Earnest DJ, Golden SS, Hardin PE, Thomas TL, et al. Circadian rhythms from multiple oscillators: lessons from diverse organisms. *Nat Rev Genet*. 2005;6(7):544-56. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
8. Mohawk JA, Green CB, Takahashi JS. Central and peripheral circadian clocks in mammals. *Annu Rev Neurosci*. 2012;35:445-62. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
9. Weger M, Diotel N, Dorsemans AC, Dickmeis T, Weger BD. Stem cells and the circadian clock. *Dev Biol*. 2017;431(2):111-23. [[Crossref](#)]
10. Hosoda H, Kato K, Asano H, Ito M, Kato H, Iwamoto T, et al. CBP/p300 is a cell type-specific modulator of CLOCK/BMAL1-mediated transcription. *Mol Brain*. 2009;2:34. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
11. Lande-Diner L, Boyault C, Kim JY, Weitz CJ. A positive feedback loop links circadian clock factor CLOCK-BMAL1 to the basic transcriptional machinery. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(40):16021-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
12. Stashi E, Lanz RB, Mao J, Michailidis G, Zhu B, Kettner NM, et al. SRC-2 is an essential coactivator for orchestrating metabolism and circadian rhythm. *Cell Rep*. 2014;6(4):633-45. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
13. Takahashi JS. Molecular components of the circadian clock in mammals. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17 Suppl 1:6-11. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
14. Bugge A, Feng D, Everrett LJ, Briggs ER, Mullican SE, Wang F, et al. Rev-erba and Rev-erb $\beta$  coordinately protect the circadian clock and normal metabolic function. *Genes Dev*. 2012;26(7):657-67. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
15. Cho H, Zhao X, Hatori M, Yu RT, Barish GD, Lam MT, et al. Regulation of circadian behaviour and metabolism by REV-ERB- $\alpha$  and REV-ERB- $\beta$ . *Nature*. 2012;485(7396):123-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
16. Preitner N, Damiola F, Lopez-Molina L, Zakany J, Duboule D, Albrecht U, et al. The orphan nuclear receptor REVERB $\alpha$  controls circadian transcription within the positive limb of the mammalian circadian oscillator. *Cell*. 2002;110(2):251-60. [[Crossref](#)]
17. Sato TK, Panda S, Miraglia LJ, Reyes TM, Rudic RD, McNamara P, et al. A functional genomics strategy reveals Rora as a component of the mammalian circadian clock. *Neuron*. 2004;43(4):527-37. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
18. Everrett LJ, Lazar MA. Nuclear receptor Rev-erba: up, down, and all around. *Trends Endocrinol Metab*. 2014;25(11):586-92. [[Crossref](#)] [[PMC](#)]
19. Bollinger T, Schibler U. Circadian rhythms-from genes to physiology and disease. *Swiss Med Wkly*. 2014;144:w13984. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
20. Wu Y, Tang D, Liu N, Xiong W, Huang H, Li Y, et al. Reciprocal regulation between the circadian clock and hypoxia signaling at the genome level in mammals. *Cell Metab*. 2017;25(1):73-85. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
21. Liu F, Chang HC. Physiological links of circadian clock and biological clock of aging. *Protein Cell*. 2017;8(7):477-88. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
22. Adamovich Y, Ladeuix B, Golik M, Koeners MP, Asher G. Rhythmic oxygen levels reset circadian clocks through HIF1 $\alpha$ . *Cell Metab*. 2017;25(1):93-101. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
23. Peek CB, Levine DC, Cedernaes J, Taguchi A, Kobayashi Y, Tsai SJ, et al. Circadian Clock interaction with HIF1 $\alpha$  mediates oxygenic metabolism and anaerobic glycolysis in skeletal muscle. *Cell Metab*. 2017;25(1):86-92. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
24. Reddy AB, Rey G. Metabolic and nontranscriptional circadian clocks: eukaryotes. *Annu Rev Biochem*. 2014;83:165-89. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
25. Liu F, Chang HC. Physiological links of circadian clock and biological clock of aging. *Protein Cell*. 2017;8(7):477-88. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
26. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013;153(6):1194-217. [[Crossref](#)] [[PMC](#)]
27. Kondratova AA, Kondratov RV. The circadian clock and pathology of the ageing brain. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13(5):325-35. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
28. Halberg F, Bittner JJ, Gully RJ, Albrecht PG, Brackney EL. 24-hour periodicity and audiogenic convulsions in I mice of various ages. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1955;88(2):169-73. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
29. Halberg J, Halberg E, Regal P, Halberg F. Changes with age characterize circadian rhythms in telemetered core temperature of stroke-prone rats. *J Gerontol*. 1981;36(1):28-30. [[Crossref](#)]
30. Descovich GC, Montalbetti N, Kühn JF, Rimondi S, Halberg F, Ceredi C. Age and catecholamine rhythms. *Chronobiologia*. 1974;1(2):163-71.
31. Nelson W, Bingham C, Haus E, Lakatua DJ, Kawasaki T, Halberg F. Rhythm-adjusted age effects in a concomitant study of twelve hormones in blood plasma of women. *J Gerontol*. 1980;35(4):512-9. [[Crossref](#)]
32. Cugini P, Scavo D, Halberg F, Schramm A, Pusch HJ, Franke H. Methodologically critical interactions of circadian rhythms, sex and aging characterize serum aldosterone of the female adrenaopause. *J Gerontol*. 1982;37(4):403-11. [[Crossref](#)]
33. Otsuka K, Cornelissen G, Halberg F. Chronomics and continuous ambulatory blood pressure monitoring-vascular chronomics: from 7-day/24-hour to lifelong monitoring. University of Minnesota. Springer Japan 2016. p.870. [[Crossref](#)]
34. Jirtle RL, Skinner MK. Environmental epigenomics and disease susceptibility. *Nat Rev Genet*. 2007;8(4):253-62. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
35. Weindruch R. The retardation of aging by caloric restriction: studies in rodents and primates. *Toxicol Pathol*. 1996;24(6):742-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
36. McCay CM, Crowell MF, Maynard LA. The effect of retarded growth upon the length of life span and upon the ultimate body size. *J Nutr*. 1935;10(1):63-79. [[Crossref](#)]
37. Halberg F, Visscher MB. A difference between the effects of dietary calorie restriction on the estrous cycle and on the 24-hour adrenal cortical cycle in rodents. *Endocrinology*. 1952;51(4):329-35. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

38. Chang HC, Guarente L. SIRT1 mediates central circadian control in the SCN by a mechanism that decays with aging. *Cell*. 2013;153(7):1448-60. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
39. Cao R, Robinson B, Xu H, Gkogkas C, Khoutorsky A, Alain T, et al. Translational control of entrainment and synchrony of the suprachiasmatic circadian clock by mTOR/4E-BP1 signaling. *Neuron*. 2013;79(4):712-24. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
40. Tevy MF, Giebultowicz J, Pincus Z, Mazzocchi G, Vinciguerra M. Aging signaling pathways and circadian clock-dependent metabolic derangements. *Trends Endocrinol Metab*. 2013;24(5):229-37. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
41. Orozco-Solis R, Sassone-Corsi P. Circadian clock: linking epigenetics to aging. *Curr Opin Genet Dev*. 2014;26:66-72. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
42. Nakahata Y, Kaluzova M, Grimaldi B, Sahar S, Hirayama J, Chen D, et al. The NAD<sup>+</sup>-dependent deacetylase SIRT1 modulates CLOCK-mediated chromatin remodeling and circadian control. *Cell*. 2008;134(2):329-40. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
43. Hirayama J, Sahar S, Grimaldi B, Tamaru T, Takamatsu K, Nakahata Y, et al. CLOCK-mediated acetylation of BMAL1 controls circadian function. *Nature*. 2007;450(7172):1086-90. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
44. Asher G, Gattfield D, Stratmann M, Reinke H, Dibner C, Kreppel F, et al. SIRT1 regulates circadian clock gene expression through PER2 deacetylation. *Cell*. 2008;134(2):317-28. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
45. Gomes AP, Price NL, Ling AJ, Moslehi JJ, Montgomery MK, Rajman L, et al. Declining NAD<sup>+</sup> induces a pseudohypoxic state disrupting nuclear-mitochondrial communication during aging. *Cell*. 2013;155(7):1624-38. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
46. Nakahata Y, Sahar S, Astarita G, Kaluzova M, Sassone-Corsi P. Circadian control of the NAD<sup>+</sup> salvage pathway by CLOCK-SIRT1. *Science*. 2009;324(5927):654-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
47. Ramsey KM, Yoshino J, Brace CS, Abrassart D, Kobayashi Y, Marcheva B, et al. Circadian clock feedback cycle through NAMPT-mediated NAD<sup>+</sup> biosynthesis. *Science*. 2009;324(5927):651-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
48. Herskovits AZ, Guarente L. SIRT1 in neurodevelopment and brain senescence. *Neuron*. 2014;81(3):471-83. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
49. Satoh A, Brace CS, Rensing N, Cliften P, Wozniak DF, Herzog ED, et al. Sirt1 extends life span and delays aging in mice through the regulation of Nk2 homeobox 1 in the DMH and LH. *Cell Metab*. 2013;18(3):416-30. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
50. Ramadori G, Fujikawa T, Anderson J, Berglund ED, Frazao R, Michán S, et al. SIRT1 deacetylase in SF1 neurons protects against metabolic imbalance. *Cell Metabol*. 2011;14(3):301-12. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
51. Ramadori G, Fujikawa T, Fukuda M, Anderson J, Morgan DA, Mostoslavsky R, et al. SIRT1 deacetylase in POMC neurons is required for homeostatic defenses against diet-induced obesity. *Cell Metab*. 2010;12(1):78-87. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
52. Chang HC, Guarente L. SIRT1 mediates central circadian control in the SCN by a mechanism that decays with aging. *Cell*. 2013;153(7):1448-60. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
53. Masri S, Patel VR, Eckel-Mahan KL, Peleg S, Fome I, Ladurner AG, et al. Circadian acetylation reveals regulation of mitochondrial metabolic pathways. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(9):3339-44. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
54. Peek CB, Affinati AH, Ramsey KM, Kuo HY, Yu W, Sena LA, et al. Circadian clock NAD<sup>+</sup> cycle drives mitochondrial oxidative metabolism in mice. *Science*. 2013;342(6158):1243417. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
55. Brown K, Xie S, Qiu X, Mohrin M, Shin J, Liu Y, et al. SIRT3 reverses aging-associated degeneration. *Cell Rep*. 2013;3(2):319-27. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
56. Tamaru T, Hattori M, Ninomiya Y, Kawamura G, Varès G, Honda K, et al. ROS stress resets circadian clocks to coordinate pro-survival signals. *PLoS One*. 2013;8(12):e82006. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
57. Lamming DW, Ye L, Katajisto P, Goncalves MD, Saitoh M, Stevens DM, et al. Rapamycin-induced insulin resistance is mediated by mTORC2 loss and uncoupled from longevity. *Science*. 2012;335(6076):1638-43. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
58. Lipton JO, Yuan ED, Boyle LM, Ebrahimi-Fakhari D, Kwiatkowski E, Nathan A, et al. The circadian protein BMAL1 regulates translation in response to S6K1-mediated phosphorylation. *Cell*. 2015;161(5):1138-51. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
59. Khapre RV, Kondratova AA, Patel S, Dubrovsky Y, Wrobel M, Antoch MP, et al. BMAL1-dependent regulation of the mTOR signaling pathway delays aging. *Aging (Albany NY)*. 2014;6(1):48-57. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
60. Cao R, Robinson B, Xu H, Gkogkas C, Khoutorsky A, Alain T, et al. Translational control of entrainment and synchrony of the suprachiasmatic circadian clock by mTOR/4E-BP1 signaling. *Neuron*. 2013;79(4):712-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
61. Um JH, Yang S, Yamazaki S, Kang H, Viollet B, Foretz M, et al. Activation of 5-AMP-activated kinase with diabetes drug metformin induces casein kinase Iε-dependent degradation of clock protein mPer2. *J Biol Chem*. 2007;282(29):20794-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
62. Lamia KA, Sachdeva UM, DiTacchio L, Williams EC, Alvarez JG, Egan DF, et al. AMPK regulates the circadian clock by cryptochrome phosphorylation and degradation. *Science*. 2009;326(5951):437-40. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
63. López M, Nogueiras R, Tena-Sempere M, Diéguez C. Hypothalamic AMPK: a canonical regulator of whole-body energy balance. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(7):421-32. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]